LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Ueber Haemolysine.

Sechste Mittheilung[1])

Von

Professor Dr. **P. Ehrlich** und Dr. **J. Morgenroth.**

Der stetige Fortschritt der neueren Immunitätsforschung wird in hohem Maasse dadurch erschwert, dass besonders bei der Immunisirung mit lebenden Zellen und dem Studium der auf diese Weise erhaltenen Immunsera stets eine grosse Anzahl verschiedener Substanzen in Betracht kommt, die gleichzeitig nebeneinander existiren. Schon in der zweiten Mittheilung haben wir darauf hingewiesen und in der vierten Mittheilung an einem geeigneten Beispiel durch elective Absorption experimentell gezeigt, dass die in einem normalen Serum vorhandenen Haemolysine, die auf verschiedene Blutkörperchenarten einwirken, nicht eine einheitliche Substanz im Sinne von Buchner's Alexin darstellen. Es treten hier möglicherweise ebensoviel verschiedene Zwischenkörper in Wirkung, als verschiedene Blutkörperchenarten beeinflusst werden. Auch für die Complemente haben wir den unitarischen Standpunkt Bordet's nicht annehmen können, sondern sind auf Grund unserer Versuche zu der Ueberzeugung gelangt, dass im Blutserum eine grosse Zahl von Complementen gleichzeitig nebeneinander bestehen. In gleicher Weise sprechen die Absorptionsversuche Bordet's für die Vielheit der Bakterienagglutinine des normalen Pferdeserums und Malkoff's für die der normalen Haemagglutinine. Die Resultate dieser Versuche sind in der

1) Siehe diese Wochenschrift 1899 No. 1, No. 22, 1900 No. 21, No. 31, 1901 No. 10.

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Arbeit von M. Neisser[1]) zusammengefasst, welche auf Grund derselben Principien die Verschiedenheit der im normalen Serum vorkommenden antitoxischen Antikörper nachweist. Dementsprechend sind auch die durch Injection von artfremdem Serum erzeugten reactiven Antikörper höchst verschiedenartiger Natur und wir beginnen erst ganz allmälig in deren Zusammensetzung einzudringen. Abgesehen von den mannigfachen so entstehenden Coagulinen, Antifermenten ist es für die Behandlung immunisatorischer Fragen besonders wichtig, dass auch die Anticomplemente welche durch die Immunisirung gebildet werden, entsprechend der Vielheit der in einem Serum vorhandenen Complemente, ausserordentlich mannigfaltig sind.

Von besonderer Bedeutung dürfte aber die Eigenschaft der Zellen sein, eine grosse Anzahl verschiedenartiger Gruppen zu besitzen, die ihrerseits wieder zur Entstehung zahlreicher differenter Amboceptoren [Immunkörper] führen können[2]).

Bei der Immunisirung mit Zellmaterial wird demgemäss in den Organismus keine einheitliche Substanz eingeführt, sondern vor Allem eine Vielheit der verschiedensten Receptoren, die alle mehr oder weniger geeignet sind, Antikörper zu erzeugen. Wir haben auf Grund dieser Einsicht schon in der vierten Mittheilung unseren Standpunkt präcisirt und folgendes Programm in dieser Richtung aufgestellt:

„Das Vorkommen von verschiedenen Immunkörpern in einem durch Immunisirung mit rothen Blutkörperchen erzeugten haemolytischen Serum hat nach den Versuchen über Isolysine, die wir in der 3. Mittheilung ausführlich beschrieben haben, nicht das mindeste Ueberraschende. Haben wir doch durch Injection von Ziegen mit Ziegenblut eine grosse Reihe von differenten Isolysinen erzeugt, die jetzt schon die Zahl von zwölf erreichen. Es kommen eben bei den rothen Blutkörperchen nicht eine einzige Gruppe, sondern eine grosse Zahl von verschiedenen Gruppen in Betracht, die, passende Receptoren vorausgesetzt, eine entsprechende Anzahl von Immunkörpern erzeugen können, die wiederum alle von den zur Immunisirung verwandten Blutkörperchen verankert werden. Wir dürfen annehmen, dass, wenn eine Thierspecies A mit den Blutkörperchen einer Species B immuni-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1900. 49.

2) Vergl. hierüber die eingehende Darstellung von Ehrlich in Band VIII der Speciellen Pathologie und Therapie, herausgegeben von Nothnagel, Wien. Hölder. 1901.

sirt wird, ein haemolytisches Serum entsteht, das eine ganze Schaar von Immunkörpern enthält, welche insgesammt von den Blutkörperchen der Gattung B verankert werden."

Dieselbe Betrachtungsweise hat für die Bakterienagglutinine Durham[1]) adoptirt. Er nimmt eine Anzahl von „Componenten" (entsprechend unseren Receptoren) in der Körpersubstanz der Bakterien an, die eine entsprechende Anzahl von Agglutininen auslösen können, sodass jedes auf eine bestimmte Bakterienart wirkende Agglutinin ganz analog der von uns angenommenen Vielheit der Immunkörper eine Summe verschiedener Einzelagglutinine darstellt. Diese Anschauung erlaubt Durham eine zureichende ungezwungene Erklärung der variirenden Stärke der Einwirkung von Typhusagglutininen auf verschiedene Stämme von Typhusbacillen und der Ausdehnung der Agglutination durch specifische Sera auf verwandte Bakterienarten. Es wäre von grossem Interesse, die vorläufig rein theoretischen Erwägungen Durham's durch specielle Experimente bewahrheitet zu sehen.

Dieser von uns eingenommene plurimistische Standpunkt schafft ja für ein eingehenderes analytisches Arbeiten auf diesem Gebiet zahlreiche Unbequemlichkeiten, führt aber gleichzeitig zu einem tieferen Eindringen in die verwickelten Probleme und dürfte in der Zukunft auch für die practischen Aufgaben der Immunitätsforschung von Nutzen werden.

I. Betrachtungen über die plurimistische Auffassung der cellulären Immunitätsreaction.

Wir wollen zunächst einen der Gesichtspunkte von voraussichtlicher practischer Bedeutung, die sich aus der plurimistischen Anschauung ergeben, hier kurz skizziren. Nehmen wir an, dass eine Zelle, z. B. eine Bakterienzelle, zwanzig verschiedene Gruppen besitzt, so sind zwanzig verschiedene, auf diese eingestellte Antikörper möglich. Es stellt dann jede haptophore Gruppe der Bakterienzelle für einen bestimmten Immunkörper sozusagen einen isolirten Angriffspunkt dar. Es ist nun eine durchaus logische Folgerung, dass die Möglichkeit der erfolgreichen Bekämpfung einer bestimmten Bakterieninfection in demselben Maasse wachsen muss, je mehr Arten Immunkörper, die

---

1) Durham, Journal of experimental Medicine. New-York. Vol. 5. No. 4. 15. Januar 1901.

in die Bakterienzelle eingreifen, zur Einwirkung kommen[1]). Der ideale Effect würde jedenfalls dann erreicht werden, wenn es gelänge, ein Serum herzustellen, das so beschaffen ist, dass es Immunkörper für alle vorhandenen Gruppen der Bakterienzelle enthält.

Der Vorgang der Antikörperbildung, wie er sich der Seitenkettentheorie gemäss abspielt, ist ein complexer und setzt sich aus einer Anzahl von Phasen (Bindung, Ueberregeneration, Abstossung) zusammen, die zum Theil von einander unabhängig sind. Es können nun eine Reihe von Umständen eintreten, die an gewissen Stellen dieses Processes hemmend wirken.

Zunächst kann durch die Verankerung gewisser giftiger Substanzen die Zelle so schwer geschädigt werden, dass die Antikörperbildung, welche als Regenerationsvorgang eine gewisse Leistungsfähigkeit der Zelle voraussetzt, überhaupt nicht oder nur in sehr geringen Maasse stattfindet[2]).

Solches wird besonders bei hochtoxischen Substanzen vorkommen, falls die ihnen entsprechenden Receptoren ausschliesslich in den lebenswichtigen Organen, z. B. im Centralnervensystem localisirt sind. So erklärt sich vielleicht der Umstand, dass man bei Mäusen und Meerschweinchen mit unverändertem Tetanusgift nur mit grösster Mühe Antitoxin erzeugen kann, während dies bei den gleichen Thierspecies mit Hilfe von Toxoiden leicht möglich ist. Im Gegensatz hierzu ist eine Immunisirung von Kaninchen durch unverändertes Tetanusgift unschwer zu erzielen, weil bei diesen Thieren, wie man aus den Untersuchungen von Dönitz und von Roux entnehmen kann, der weitaus grösser Theil der Receptoren ausserhalb des giftgefährdeten Centralnervensystems gelegen ist.

Aber auch ohne eine eintretende Erkrankung besteht durchaus keine Nothwendigkeit, dass in jedem einzelnen Fall, in dem eine Verankerung stattfindet, Antikörper erzielt werden müssen. So hat z. B. Metschnikoff darauf aufmerksam gemacht, dass es bei

---

1) Es ist sogar denkbar, dass die Occupation einer einzigen Gruppe überhaupt nur eine gewisse Schädigung der Zelle bewirkt, ohne den Tod derselben herbeiführen zu können. Proportional mit der Menge der Partialschädigungen, die dem Anwachsen der Receptorentypen entsprechen, würde die Gefährdung des Lebens der Bakterienzelle wachsen. Die bis jetzt erzielten wirksamen baktericiden Sera dürften ihren Erfolg einer gewissen Vielheit der Immunkörper zu verdanken haben.

2) Hierauf hat auch bereits Weigert (Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie. 1897. S. 138ff.) hingewiesen.

Fröschen, bei denen ja nach der schönen Beobachtung Courmonts durch kühle Aufbewahrung jede Spur von Erkrankung vermieden wird, nicht gelingt, Tetanusantitoxin zu erzeugen. Dieses Resultat haben Untersuchungen von Morgenroth bestätigen und dahin erweitern können, dass auch durch Behandlung mit Toxoiden unter verschiedenen Bedingungen keine Spur Immunität bei Fröschen zu erzielen ist. Wahrscheinlich deuten diese Verhältnisse darauf hin, dass beim Frosch in dem concreten Fall die Regenerationskräfte der Gewebe zu diesen immerhin aussergewöhnlichen Leistungen nicht gross genug sind.

Eine derartige Erklärung ist aber wenig wahrscheinlich für die Fälle, in welchen es sich um das Ausbleiben der Antikörperbildung bei Warmblütern handelt. Solche Fälle werden mit dem grösseren Umfang der Versuche in letzter Zeit häufiger. Gerade bei den künstlich erzeugten Zellgiften ist es wohl allen, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, aufgefallen, dass es in gewissen Fällen ausserordentlich schwer, wenn nicht unmöglich ist, Antiimmunkörper zu erzielen. So hat, um ein Beispiel anzuführen, Metalnikoff gefunden, dass bei einer Anzahl von Meerschweinchen, denen er specifisches Spermotoxin injicirte, eine Substanz also, die sicher im Organismus des Meerschweinchens Receptoren vorfindet, überhaupt nur zweimal eine Andeutung von Antispermotoxin zu verzeichnen war. Auch wir haben bei einem Hunde, welcher mit einem vom Hammel stammenden, specifisch auf Hundeblut wirkenden Immunkörper injicirt wurde, trotz langer Behandlung keinen Antiimmunkörper erhalten. In die gleiche Reihe von Erscheinungen gehört auch die Thatsache, dass es ausserordentlich schwer, wenn nicht unmöglich ist, bei einer Anzahl von Thierspecies durch fortgesetzte Injection von gewissen Enzymen Antienzyme zu erzeugen.

Es liegen hierfür zunächst zwei Erklärungsmöglichkeiten vor. Entweder sind die Receptoren, die für derartige Fälle in Betracht kommen, von besonderer Beschaffenheit insofern, als sie so fest an das Protoplasma gebunden sind, dass eine Abstossung derselben, wie sie zur Antikörperbildung nothwendig ist, auch bei vermehrter Neubildung nicht eintritt (sessile Receptoren). Man gelangt so zu der Auffassung, dass die Regenerationsvorgänge, die im Receptorengebiet ablaufen, zwei Richtungen annehmen können, indem entweder eine Abstossung der Receptoren und damit eine Antikörperbildung stattfindet, oder beim Vorhandensein sessiler Receptoren ein hypertrophischer Vorgang

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

eintritt, wie er etwa einer einfachen Muskelhypertrophie nach den Anschauungen Weigert's entspricht. Es ist aber auch denkbar, wie dies Morgenroth[1]) bezüglich der Immunisirung gegen Lab bereits ausgeführt hat, dass normal vorgebildete Regulationsvorgänge in Aktion treten, indem es sich bei Enzymen (im Gegensatz zu den Toxinen) um Substanzen handelt, die vom Organismus normalerweise selbst producirt werden. Es ist so möglich, dass der Production von Antienzym die Ueberproduktion des Enzyms selbst als Vorgang einer inneren Regulation auf dem Fusse folgt.

Auf jeden Fall zeigen diese Betrachtungen, wie die hier discutirten Momente bedingen können, dass man durch Injection von Zellen, die mit zahlreichen differenten Receptoren ausgestattet sind, nur einen Bruchtheil der theoretisch möglichen Antikörper wirklich erhält. Vollends ist es wahrscheinlich, dass die Immunisirung einer Thierspecies mit einer bestimmten Zell- oder Bacterienart eben nur einen Theil der möglichen Antikörper ergiebt. Wenn man aber dieselbe Zell- oder Bacterienart einer zweiten Thierspecies injicirt, so ist es höchst wahrscheinlich, dass die haptophoren Gruppen dieser Zellen in der zweiten Species einen wenigstens zum Theil abweichenden Receptorenapparat vorfinden und dass also auf die Weise, wie wir weiterhin auch zeigen wollen, ein Immunserum entsteht, das zum Theil andere Immunkörper enthält. Die Voraussetzung einer solchen Verschiedenheit ist die an und für sich selbstverständliche Annahme, dass der Receptorenapparat einer Thierspecies nicht identisch ist mit dem Receptorenapparat einer zweiten, nicht ganz nahe stehenden Thierspecies. Es ist möglich, dass z. B. eine bestimmte haptophore Gruppe a des Typhusbacillus im Kaninchenorganismus einen passenden Receptor findet, nicht aber im Organismus des Hundes, während eine andere Gruppe b sich gerade umgekehrt verhalten kann. Sind diese Voraussetzungen richtig, so würde sich hieraus ein wichtiges Princip für die Praxis der Heilserumgewinnung ergeben, indem man für einen Einzelfall eine Reihe verschiedener Thierarten immunisirt, die in ihren Immunkörpern differenten Sera auswählt und aus ihnen durch Mischung einen Heilstoff herstellt, der die verschiedenen Receptorentypen in möglichster Vollständigkeit enthält.

---

1) Centralbl. f. Bakt. Bd. 26. 1899.

Bei der Bedeutsamkeit dieser Aufgaben haben wir zunächst experimentell die Vorfrage in Angriff genommen, ob denn Immunsera, die durch Behandlung zweier verschiedener Thierspecies mit denselben Zellen erzielt werden, in ihren Antikörpern identisch, oder aber ganz oder theilweise verschieden sind. Von diesen Körpern sind wiederum die wichtigsten die bacteriolytischen und haemolytischen Immunkörper. Dieselben besitzen bekanntlich nach unserer Annahme zwei haptophore Gruppen, eine complementophile und eine Gruppe, die sich an die Receptoren der die Immunität auslösenden Zellen verankert und die kurz als cytophile Gruppe bezeichnet werden möge. Nach den obigen Darlegungen besitzt gerade die zweite Gruppe in der vorliegenden Frage die ausschlaggebende Bedeutung und wir können deshalb die uns hier beschäftigende Aufgabe folgendermaassen präcisiren: Es ist zu untersuchen, ob bei der Immunisirung verschiedener Thierspecies mit einer Zellart Amboceptoren (Immunkörper) mit differenten cytophilen Gruppen entstehen.

Die experimentelle Behandlung dieser Frage kann zunächst wesentlich auf zwei Wegen erfolgen: dem des Absorptionsversuches, der zwar sehr schwierig aber sowohl für Bacteriolysine und Haemolysine gangbar ist, und dem der Neutralisirung durch Antiamboceptoren (Antiimmunkörper).

Dieser letztere elegantere Weg ist allerdings voraussichtlich nur für diejenigen Immunkörper möglich, welche gegen Organzellen gerichtet sind. Ein haemolytischer oder cytotoxischer Immunkörper findet stets im Organismus der entsprechenden Thierspecies Angriffspunkte, was ja die nächste Voraussetzung für die Möglichkeit eines Antiimmunkörpers ist. Thatsächlich sind ja auch derartige Antiimmunkörper bereits beobachtet. Immunkörper der bactericiden Sera dagegen, die ihre natürlichen Gegengruppen in Bacterienzellen haben, finden dieselben aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in den Zellen der höheren Thiere. Es erscheint daher; wenn nicht ein glücklicher Zufall im Einzelfall mitspielt, als unwahrscheinlich, Antiimmunkörper, welche gegen die bactericiden Immunkörper gerichtet sind, zu erzielen.

II. Ueber die Verschiedenheit der cytophilen Gruppen homologer Immunkörper.

Als besonders geeignet für diese Versuche wählten wir die Immunisirung mit Ochsenblutkörperchen, wie sie zuerst von

v. Dungern an Kaninchen ausgeführt worden ist. Die Gewinnung von Immunkörpern in hoher Concentration gelingt in diesem Falle besonders leicht, so dass auch spätere Untersucher (Buchner, Rehns, Bulloch) von dieser zweckmässigen Combination Gebrauch machten. Man erhält in vielen Fällen, am einfachsten durch intraperitoneale Injection des Ochsenbluts gut wirksame Haemolysine, die in der Dosis von 0,005—0,0005 zur Auflösung von 1 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Ochsenblut genügen. Da, wie v. Dungern[1]) gerade an diesem Fall gezeigt hat, mit der Bildung des Immunkörpers keine Vermehrung des Complements einhergeht, so muss man stets, um die Gesammtmenge der Immunkörper in Action zu bringen, Complement, das im Kaninchenserum und besonders im Meerschweinchenserum reichlich zu Gebote steht, in entsprechender Menge zufügen.

Wir haben nun die Beobachtung gemacht, dass das Serum dieser mit Ochsenblut behandelten Kaninchen nicht nur im Stande ist, die Blutkörperchen des Ochsen, sondern auch die der Ziege zur Auflösung zu bringen. Wir lassen zunächst eine Tabelle folgen, die eine Reihe vergleichender Bestimmungen der Lösungskraft einiger derartiger Sera gegenüber den Blutkörperchen des Ochsen und der Ziege wiedergiebt. Als Complement diente in diesen Fällen für beide Blutarten Meerschweinchenserum (0,1 oder 0,15 ccm), da Kaninchenserum in den zur Completirung nöthigen Dosen sehr häufig an und für sich haemolytisch auf Ziegenblutkörperchen wirkt. (Siehe Tabelle 1.)

Es geht aus dieser Tabelle hervor, dass die haemolytische Wirkung des Immunkörpers auf Ziegenblut stets geringer ist, als auf Ochsenblutkörperchen und dass das Verhältniss der lösenden Dosis für beide Blutarten keine constante Zahl darstellt, sondern in ziemlich weiten Grenzen schwankt, wie dies die in der Tabelle gewählte Anordnung ersehen lässt.

Schon dieses wechselnde Verhältniss weist darauf hin, dass die lösende Wirkung für die beiden Blutkörperchenarten nicht eine einfache Function eines und desselben Immunkörpers darstellt, sondern dass zwei Fractionen von Immunkörpern in dem Serum vorhanden sind, von denen die eine ausschliesslich auf Ochsenblutkörperchen, die andere auf Ochsenblut und zugleich auf Ziegenblutkörperchen einwirkt. Dieses Verhältniss lässt sich

1) Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 20.

Tabelle 1.

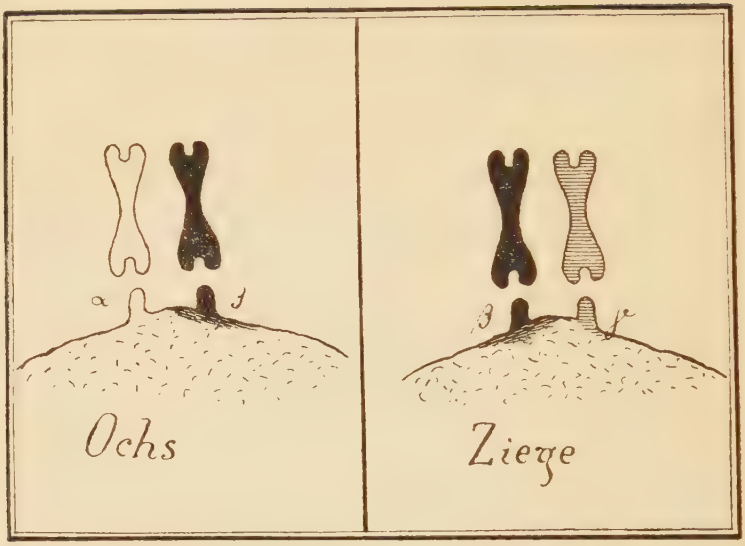
Wirkung des Immunkörpers der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen auf Ochsenblut und Ziegenblut.

Nummer des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens	Complet lösende Dosis für 1 ccm Ochsenblut ccm	Complet lösende Dosis für 1 ccm Ziegenblut ccm	Verhältniss der lösenden Mengen (abgerundet). Complet lösende Dosis für Ochsenblut = 1
No. 1 v. 24. I. 01	0,0042	0,0061	1 : 1,5
„ 2 v. 14. XII. 00	0,0035	0,0061	1 : 1,7
„ 3 v. 8. II. 01	0,002	0,0035	1 : 1,8
„ 4 v. 8. II. 01	0,003	0,01	1 : 3,3
„ 5 v. 21. I. 01	0,0017	0,0061	1 : 3,6
„ 6 v. 17. XII. 00	0,0014	0,0051	1 : 3,6
„ 7 v. 14. XII. 00	0,00088	0,0042	1 : 5
„ 8 v. 3. II. 01	0,0051	0,05	1 : 9,8
„ 9 v. 15. XII. 00	0,00073	0,0073	1 : 10
„ 10 v. 9. II. 01	0,0035	0,06	1 : 17

unmittelbar auf dem Wege der electiven Absorption veranschaulichen. Behandelt man den Immunkörper mit der genügenden Menge Ochsenblutkörperchen und centrifugirt dann die Flüssigkeit ab, so kann man nachweisen, dass diese ihre Lösungskraft für beide Blutarten verloren hat. Es sind also von den Ochsenblutkörperchen, die als das ursprüngliche immunitätsauslösende Agens Träger der gesammten in Betracht kommenden Receptoren sind, beide Fractionen der Immunkörper gebunden worden. Stellt man den gleichen Versuch mit Ziegenblutkörperchen an, so kann man erweisen, dass die Flüssigkeit ihr Lösungsvermögen für Ziegenblut eingebüsst hat, für Ochsenblut jedoch noch besitzt; die Lösungskraft für Ochsenblutkörperchen kann in günstigen Fällen beinahe unverändert bleiben. Die vorliegenden Verhältnisse sind durch ein einfaches Schema leicht verständlich zu machen (Fig. 1).

Stellen wir in der Fig. 1 ganz schematisch drei Fractionen von bindenden Gruppen der Blutkörperchen, von denen die erste (α) nur im Ochsenblutkörperchen, die zweite (γ) nur im Ziegenblutkörperchen und die dritte (β) in beiden Blutarten vertreten ist, durch ein bestimmtes Symbol dar, so lassen sich

Figur 1.



die Beziehungen leicht übersehen. Injicirt man einem Kaninchen Ochsenblut, so werden die den Gruppen α und β entsprechenden Amboceptoren (Immunkörper) gebildet. Ochsenblutkörperchen können dann vermittelst ihrer α- und β-Gruppen sämmtliche Immunkörperfractionen verankern, Ziegenblutkörperchen dagegen nur die Immunkörper der Fraction β, während sie die der Fraction α in der Lösung belassen.

Wenn, wie es diese Erklärung voraussetzt, die Ziegenblutkörperchen eine gewisse Receptorenfraction (β) mit den Ochsenblutkörperchen gemeinsam haben, so musste es auch gelingen, durch Behandlung von Kaninchen mit Ziegenblut Immunkörper zu gewinnen, die gleichfalls auf beide Blutarten einwirken. Dies ist in der That der Fall. Die Lösungskraft ist auch hier in der Regel den beiden Blutkörperchenarten gegenüber verschieden, nur dass das Verhältniss ein umgekehrtes ist, wie in dem zuerst beschriebenen Fall, was die folgende Tabelle 2 veranschaulicht.

Wir müssen auch für diesen Fall schon auf Grund der Verhältnisszahlen annehmen, dass die Ziegenblutkörperchen neben der Receptorenfraction, die sie mit den Blutkörperchen des Ochsen gemeinsam haben (β), ein zweites nur ihnen eigenthümliches System von bindenden Gruppen besitzen, das in dem

Tabelle 2.

Wirkung des Immunkörpers der mit Ziegenblut behandelten Kaninchen auf Ziegenblut und Ochsenblut.
(Reactivirung durch Meerschweinchenserum.)

Nummer des mit Ziegenblut behandelten Kaninchens	Complet lösende Dosis für 1 ccm Ziegenblut ccm	Complet lösende Dosis für 1 ccm Ochsenblut ccm	Verhältniss der lösenden Mengen (abgerundet). Complet lösende Dosis für Ziegenblut = 1
No. 1 v. 28. II. 01	0,01	0,024	1 : 2,4
„ 2 v. 14. I. 01	0,0061	0,025	1 : 4
„ 3 v. 7. II. 01[1])	0,0012	0,025	1 : 20
„ 4 v. 18. XII. 00	0,0071	0,25 (fast complet)	1 : < 33

Schema durch γ repräsentirt wird. Dementsprechend wird hier bei der Absorption durch Ziegenblutkörperchen die Gesammtschar der Immunkörper gebunden, während bei Absorption durch Ochsenblutkörperchen die Gruppe γ, die ja nur zu Receptoren des Ziegenblutes Verwandtschaft hat, zurückbleibt.

Wir lassen nun zwei Versuchsreihen folgen, welche die Resultate einer solchen wechselseitigen Bindung zeigen.

Zu je 4 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Ochsen- resp. Ziegenblutkörperchen (durch Centrifugiren vom Serum befreit) werden wechselnde Mengen des Immunkörpers eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens zugefügt.

Die Mengen sind aus der ersten Columne der Tabelle zu ersehen; in der zweiten und dritten Columne ist die Anzahl der complet lösenden Dosen für Ochsen- resp. Ziegenblutkörperchen, die in jeder Probe enthalten ist, auf Grund gleichzeitiger Versuche angegeben. Die Gemische werden mit physiologischer Kochsalzlösung auf 6 ccm aufgefüllt, bleiben $1^1/_2$ Stunden bei 37° und werden dann centrifugirt. Von den klaren Abgüssen werden dann je zwei gleiche Theile genommen, mit entsprechenden Mengen Blutkörperchen wieder beschickt und endlich wird

1) Bei Anwendung desselben Serums auf ein anderes Ochsenblut trat bei 0,05 gar keine, bei 0,1 nur eine Spur Lösung auf. Dies beruht offenbar auf gelegentlichem, individuellem Receptorenmangel der betreffenden Ochsenblutkörperchen, wie solchen das Ziegenblut beim Studium der Isolysine so vielfach zeigte.

Meerschweinchenserum zur Activirung zugefügt. Die hämolytische Wirkung, welche die Abgüsse noch auf Ochsenblutkörperchen und Ziegenblutkörperchen ausüben, ergiebt sich aus der Tabelle 3.

Tabelle 3.

Bindung des Immunkörpers eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens an Ochsen- und Ziegenblutkörperchen.

Mengen des zugefügten Immunkörpers (Kaninchen mit Ochsenblut behandelt)	Zahl der darin enthaltenen lösenden Dosen		Lösungsfähigkeit der Abgüsse			
			A. nach Bindung an Ochsenblut		B. nach Bindung an Ziegenblut	
	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut
ccm						
1. 0,001	$^1/_6$	$^1/_{20}$	0	0	0	0
2. 0,002	$^1/_3$	$^1/_{10}$	0	0	Spur.	0
3. 0,003	$^1/_2$	$^3/_{20}$	0	0	Sehr wenig	0
4. 0,004	$^2/_3$	$^1/_5$	0	0	Sehr wenig bis wenig.	0
5. 0,005	$^5/_6$	$^1/_4$	0	0	Mässig bis wenig.	0
6. 0,006	1	$^3/_{10}$	0	0	Mässig.	0
7. 0,007	$1^1/_6$	$^7/_{20}$	0	0	do.	0
8. 0,008	$1^1/_3$	$^2/_5$	0	0	Fast ganz complet.	0
9. 0,01	$1^2/_3$	$^1/_2$	0	0	Complet.	0
10. 0,012	2	$^3/_5$	0	0	do.	Spürchen.
11. 0,016	$2^2/_3$	$^4/_5$	0	0	do.	Spürchen.
12. 0,02	$3^1/_3$	1	Spürchen.	Sehr wenig	do.	Sehr wenig Kuppe.
13. 0,024	4	$1^1/_5$	Sehr wenig	do.	do.	Wenig Kuppe.
14. 0,032	$5^1/_3$	$1^3/_5$	Wenig bis mässig.	Wenig bis sehr wenig	do.	Wenig.
15. 0,048	8	$2^2/_5$	Wenig bis mässig.	Wenig.	do.	do.
16. 0,06	10	3	Fast complet.	Mässig.	do.	do.
17. 0,08	$13^1/_3$	4	Complet.	Ziemlich.	do.	do.
18. 0,1	$16^2/_3$	5	do.	Stark bis fast complet.	do.	Wenig bis mässig.
19. 0,14	$23^1/_2$	7	do.	Complet.	do.	Mässig bis wenig.

Durch die Bindung des Immunkörpers an Ochsenblutkörperchen ist eine erhebliche Wegnahme für beide Fractionen des Immunkörpers erfolgt. Dagegen ist nach Bindung an Ziegenblut, durch welche die Wirkung des Abgusses auf dieses eine erhebliche Einbusse erleidet, die Beeinträchtigung der lösenden Wirkung für Ochsenblut eine sehr geringe.

Diesem Versuch sei eine ganz analog angelegte Versuchsreihe gegenübergestellt, die das gerade entgegengesetzte Verhalten der beiden Immunkörperfractionen eines mit Ziegenblut vorbehandelten Kaninchens zeigt. (Siehe Tabelle 4.)

Tabelle 4.

Bindung des Immunkörpers eines mit Ziegenblut behandelten Kaninchens an Ochsen- und Ziegenblutkörperchen.

Mengen des zugefügten Immunkörpers (Kaninchen mit Ziegenblut behandelt)	Zahl der darin enthaltenen tödtlich. Dosen		Lösungsfähigkeit der Abgüsse			
			A. nach Bindung an Ochsenblut		B. nach Bindung an Ziegenblut	
	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut	a) für Ochsenblut	b) für Ziegenblut
ccm						
1. 0,038	$^4/_{13}$	1	0	Ziemlich bis mässig.	0	0
2. 0,05	$^5/_{13}$	$1^1/_4$	0	Fast complet.	0	0
3. 0,062	$^1/_2$	$1^{11}/_{19}$	0	Complet.	0	0
4. 0,074	$^1/_2$	2	0	„	0	0
5. 0,1	$^{10}/_{13}$	$2^3/_5$	0	„	0	Minimales Spürchen.
6. 0,13	1	$3^2/_5$	0	„	0	Spürchen.
7. 0,15		4	0	„	0	Spürchen.
8. 0,2		5	0	„	0	Sehr wenig.
9. 0,25	2	$6^1/_2$	0	„	0	Wenig.
10. 0,3		8	0	„	0	do.
11. 0,38	3	10	0	„	Spur Lösung.	Ziemlich bis stark.

Hier binden die Ziegenblutkörperchen beide Fractionen des Immunkörpers, während nach Behandlung mit Ochsenblutkörperchen die auf Ziegenblut wirkende Fraktion desselben fast völlig intact bleibt.

LANE LIBRARY, STANFORD UNIVERSITY

Es gelingt also auf diesem Wege der gekreuzten Immunisirung und wechselseitigen electiven Absorption, nachzuweisen, dass bei den mit Ochsenblut und Ziegenblut vorbehandelten Kaninchen je zwei grosse Fractionen von Immunkörpern getrennt werden können, von denen die eine beiden Immunsera gemeinsam, die andere jedem derselben eigenthümlich ist. Demgemäss sind die oben bezeichneten und in dem Schema veranschaulichten Hauptgruppen von Receptoren, α u. β beim Ochsenblut, β und γ beim Ziegenblut von einander zu differenziren.

Wir haben es nun für wichtig gehalten, diese Analyse noch durch Versuche an einer zweiten Thierspecies zu ergänzen, indem wir eine Ziege mit Ochsenblut behandelten. Das Serum der auf diese Weise behandelten Ziege löste selbstverständlich Ochsenblutkörperchen auf. Ausserdem zeigt es aber auch die Fähigkeit, Blutkörperchen einzelner fremder Ziegen aufzulösen, enthält also richtige Isolysine, wie wir sie früher durch Behandlung von Ziegen mit Ziegenblut schon dargestellt haben. So löste von dem Serum einer unserer Ziegen 0,025 ccm die gewöhnliche Menge Ochsenblutkörperchen nach Complementzusatz vollständig auf. Von fünf untersuchten verschiedenen Ziegenblutproben wurden nur zwei überhaupt aufgelöst, doch war die Isolysincomponente offenbar in viel geringerer Menge vorhanden, indem zur completen Hämolyse von empfindlichen Ziegenblutkörperchen die dreissigfache Menge Serum, nämlich 0,75 ccm nothwendig war. Es ist also auch in diesem Falle die Entstehung aller derjenigen möglichen Amboceptoren vermieden worden, die in den Blutkörperchen der Ziege selbst Verankerungsstellen (Receptoren) finden können und hier wiederum die Erscheinung zum Ausdruck gekommen, die wir schon früher kurz als „Horror autotoxicus“ bezeichnet haben[1]).

Aus diesem Versuch lässt sich ohne weiteres erschliessen, dass dies Receptorensystem β thatsächlich aus verschiedenen Componenten besteht, von denen sich im Serum der mit Ochsenblut behandelten Ziege nur diejenigen Einzel-Amboceptoren

1) Wir konnten auch beobachten, dass der Immunkörper der mit Ochsenblut und Ziegenblut behandelten Kaninchen auf Hammelblut einwirkt. Das Verhalten würde sich wohl bei näherer Untersuchung als ein analoges, wie das gegen Ziegenblut herausstellen. Dies entspricht ganz unseren früheren Beobachtungen über die weitgehende Uebereinstimmung des Receptorenapparates des Ziegen- und Hammelblutes, wie dies besonders aus den Versuchen über Isolysine hervorging.

(Immunkörper) finden, deren Receptoren in den Blutkörperchen der immunisirten Ziege selbst fehlen.

Als das wichtigste Ergebniss dieser in sich selbst vollkommen abgeschlossenen Versuchsreihe ist also hervorzuheben, dass durch Behandlung von Thieren mit Ochsenblut zwei Fractionen von Immunkörpern gebildet werden, von denen die eine nur auf Ochsenblut, die andere auch auf Ziegenblut einwirkt, während bei der Immunisirung mit Ziegenblut das ganz analoge entgegengesetzte Verhältniss Platz greift. Diese beiden Fractionen entsprechen nicht etwa zwei bestimmten Einzelimmunkörpern, sondern jede von ihnen umfasst verschiedene, vielleicht eine ganze Schaar von Immunkörpern.

Für die Auffassung der Specifität der Reactionsproducte und der cellularen Specifität ergeben sich gleichfalls nicht unwichtige Folgerungen aus diesen Versuchen. Man hat bisher die Anschauung vertreten und auch Metschnikoff giebt ihr neuerdings[1]) noch Ausdruck, dass durch die Injection einer Blutart a ein specifisches, d. h. nur auf a eingestellten Immunserum entsteht. Wir haben schon früher Ausnahmen von diesem Princip kennen gelernt, indem durch Ziegenblut erzeugte Isolysine auch Hammelblut auflösen und umgekehrt Immunkörper von Ziegen, die mit Hammelblut vorbehandelt sind, als Isolysine wirken. Wir haben damals schon betont, dass diese Resultate genau wie in dem hier vorliegenden Fall nur dadurch zu erklären sind, dass eben bestimmte Receptorentypen den beiden Blutarten gemeinsam sind. Zu denselben Schlüssen ist auch schon v. Dungern[2]) gelangt, auf Grund der Thatsache, dass der durch Injection von Flimmerepithel erzeugte Immunkörper auch auf Blutkörperchen der gleichen Species einwirkt und dass umgekehrt der durch Blutkörpercheninjection erzeugte hämolytische Immunkörper durch Flimmerepithel eine partielle Bindung erfährt.

Alle diese Momente weisen darauf hin, dass wir im Allgemeinen die Specifität der Immunkörper nicht im Sinne des Specifitätsbegriffes der zoologischen und botanischen Systematik auffassen dürfen. Die Immunsera, die gegen zellige Elemente gerichtet sind, sind ja, wie wir wiederholt ausgeführt

1) Revue générale des sciences. 1901. No. 1.
2) Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 28.

haben, nicht einheitlicher Natur, sondern bestehen aus einer Reihe von einzelnen Immunkörpern, deren cytophile haptophoren Gruppen den Receptoren der auslösenden Zellen entsprechen. Es werden daher von einem derartigen Immunserum alle diejenigen Elemente afficirt werden können, die irgend einen der Receptorentypen mit der ursprünglichen Zelle a gemeinsam haben. Die Beeinflussung wird um so stärker sein, auf je mehr Typen von Receptoren diese Gemeinschaft sich erstreckt. Nun haben wir Grund, anzunehmen (vergl. die Ausführungen Ehrlich's l. c. und Weigert's in Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse der Pathologie. 1897. S. 141), dass gewisse Receptoren eine ausserordentlich weite Verbreitung bei verschiedenen Thierspecies besitzen. Denn die Blutkörperchen einer grossen Anzahl Species besitzen Receptoren, die auf Ricin, Abrin, Crotin, Tetanolysin eingestellt sind und Ganglienzellen der verschiedensten Thiere Receptoren für das Tetanospasmin oder das Botulismusgift. Ebenso haben gewisse Receptoren innerhalb eines thierischen Organismus offenbar eine ausgedehnte Verbreitung in den verschiedensten Organen, wie sich z. B. aus den Versuchen mit den Tetanusgiften ergiebt. Von diesem Gesichtspunkt aus sind die scheinbaren Abweichungen von der Specifität zu verstehen. Wir sind überzeugt, dass die nächste Zukunft in dieser Richtung noch ein ausgedehntes Material bringen wird, welches für die Analyse und die Kenntniss der Vertheilung der Receptorentypen von grossem Werth sein wird. Wir kommen zu dem Schluss, dass von einer Specifität der durch Immunisirung mit Zellen erhaltenen Immunkörper nur in dem Sinne gesprochen werden kann, dass hierunter jedesmal die specifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Immunkörpern und von Receptoren verstanden werden.

Nachdem in den beschriebenen Versuchen ein vollständig in sich abgeschlossener Beweis für die Vielheit der durch Injection von Ochsen- und Ziegenblut erzeugten Immunkörper gegeben war, suchten wir zu einer Erweiterung dieser Resultate zu gelangen und noch mit Hilfe von Antiimmunkörpern eine Differenzirung verschiedener Immunkörpergruppen durchzuführen. Die stärkste Concentration von Immunkörpern stand uns in dem

Serum der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen zu Gebote. Wir haben uns aus äusseren Gründen mit der Immunisirung von Ziegen begnügt, von denen wir wussten, dass schon in ihren Blutkörperchen Receptoren vorhanden sind, welche eine Fraction des Immunkörpergemisches binden können. Wir benutzten zur Behandlung der Ziegen inactives Serum der mit Ochsenblut immunisirten Kaninchen von möglichster Stärke, das subcutan injicirt wurde. Nachdem wir im Laufe von zwei Monaten 120 ccm eines Immunkörper-Serums, von dem etwa 0,005 ccm bei Reactivirung durch Meerschweinchenserum Ochsenblutkörperchen (1 ccm 5 pCt.) complet lösten, injicirt hatten, konnten wir einen Antiimmunkörper von erheblicher Schutzkraft nachweisen.

Dass es sich hierbei um einen wirklichen Antiimmunkörper handelt, der die Verankerung des Immunkörpers an die rothen Blutkörperchen aufhebt, zeigt der folgende Bindungsversuch:

0,5 ccm des Antiimmunkörpers (inactivirtes Serum einer wie angegeben behandelten Ziege) werden mit den in der Tabelle enthaltenen wechselnden Mengen des Immunkörpers (inactives Serum) eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens gemischt. Hierauf wird jeder Mischung 1 ccm einer 5 proc. Aufschwemmung von Ochsenblutkörperchen zugesetzt. Das ganze bleibt eine Stunde bei 40° und wird dann centrifugirt. Das Sediment wird von neuem in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und je 0,15 ccm normalen Meerschweinchenserums zugefügt. Gleichzeitig wird ein genau ebenso angeordneter Parallelversuch aufgestellt, in dem statt des Antiimmunkörpers die gleiche Menge (0,5) inactiven normalen Ziegenserums zur Anwendung kommt. Der Grad der nun eingetretenen Lösung des Sediments ist aus der folgenden Tabelle 5 zu ersehen:

Tabelle 5.

Menge des zugesetzten Immunkörpers	Zahl der in derselben enthaltenen complet lösenden Dosen	Lösung des Sediments nach Complementzusatz	Lösung des Sediments im Controlversuch
1. 0,00125	1	keine Lösung	vollständige Lösung
2. 0,0025	2	„	„
3. 0,00375	3	„	„
4. 0,005	4	Spur-Lösung	„
5. 0,0075	6	geringe Lösung	„
6. 0,01	8	wohl vollst. Lösung	„
7. 0,025	20	vollständige Lösung	„

Aus den Zahlen ist ersichtlich, dass zur Bindung an die Blutkörperchen erst dann etwa eine einfache lösende Dosis des Immunkörpers disponibel wird, wenn das achtfache Multiplum zugefügt wurde und dass die dreifache lösende Dosis derselben vollkommen neutralisirt, d. h. an der Bindung an die Blutkörperchen verhindert wird. Der Controlversuch zeigt, dass 0,5 eines normalen inactiven Ziegenserums die Bindung der einfachen lösenden Dosis des Immunkörpers (0,00125) nicht verhindert. Das betreffende Sediment unterliegt nach Complementzusatz vollständiger Lösung[1]). Durch diesen Versuch ist die hemmende Substanz als Antiimmunkörper scharf charakterisirt. Eine quantitativ genaue Einstellung des Antiimmunkörpers ist aus folgendem Beispiel zu ersehen:

Zu je 0,4 ccm des inactivirten Serums der mit Immunkörper behandelten Ziege werden die untenstehenden Mengen des inactiven Serums eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens (Immunkörper) zugefügt. Die einzelnen Proben werden mit Kochsalzlösung auf gleiches Volum gebracht, bleiben $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur und werden dann mit 1 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Ochsenblut und mit 0,15 ccm normalen Meerschweinchenserums versetzt. Zur Controle dient ein gleichlaufender Versuch mit normalem inactivem Ziegenserum. (Siehe Tabelle 6.)

Es ergiebt sich aus diesem Versuch, dass 0,4 ccm des Antiimmunkörpers im Stande sind, die Wirkung des 1,8-fachen der in dem Controlversuch completlösenden Dosis des Immunkörpers vollständig aufzuheben und die Wirkung des 5fachen derselben fast ganz auszuschalten. Weit stärker erscheint aber die Schutzkraft, wenn wir die complet lösenden Dosen in beiden Versuchsreihen vergleichen. Das Verhältniss der complet lösenden Dnsen bei Gegenwart des Antiimmunkörpers und im Controlversuch ist dann wie 1 : 17,5. Auf die Ursache dieses Verhaltens kommen wir noch zurück.

Da das zur Immunisirung gebrauchte (inactive) Kaninchenserum Complementoide enthielt, so ist das Vorhandensein von

---

1) Anmerkung. Erwähnen möchten wir, dass wir bei sehr zahlreichen Versuchen auch vereinzelte normale Ziegensera gefunden haben, die in geringem Maasse einen gegen den Immunkörper der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen wirksamen Antiimmunkörper enthielten. Es steht dies in Zusammenhang mit dem Gesetze (cfr. auch Neisser l. c.), dass die künstlich erzeugten Antikörper häufig nur auf einer Steigerung normaler Functionen beruhen.

Tabelle 6.

Versuch mit 0,4 Antiimmunkörper		Controlversuch mit 0,4 normal. Ziegenserum	
Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung	Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung
0,0175	complete Lösung	0,001	complete Lösung
0,0145	starke Lösung	0,00085	fast ganz compl. Lösg.
0,012	ziemliche Lösung	0,0007	stark gelöst
0,01	mässige Lösung	0,0006	„
0,0085	wenig	0,0005	mässige Lösung
0,007	„		
0,006	Spur Lösung		
0,005	Spürchen Lösung		
0,0044	„		
0,00375	„		
0,003	minimales Spürchen		
0,0025	„		
0,002	„		
0,0018	0		

Anticomplementen neben dem Antiimmunkörper leicht verständlich. Die Anticomplemente waren zunächst gegen Kaninchenserum gerichtet. Nach längerer Immunisirung wurden auch Anticomplemente nachweisbar, die gegen gewisse Complemente des Meerschweinchenserums gerichtet waren. Bei den vorliegenden Versuchen war es nur nöthig, die an und für sich nicht bedeutende Anticomplementwirkung gegen das reactivirende Meerschweinchenserum durch einen erheblichen Ueberschuss des letzteren von vornherein auszuschalten.

Im Gegensatz zu dem hier mitgetheilten Versuch stehen die Resultate einer ganz analog ausgeführten Versuchsreihe, in der die Completirung des Immunkörpers statt durch Meerschweinchenserum durch Ziegenserum erfolgte (s. Tabelle 6a).

Der Antiimmunkörper übt in dieser Combination keine Wirkung aus. Es muss sich also hier um einen besonderen Immunkörpertypus handeln, der mit einem im Ziegenserum vorhandenen Complement in Verbindung tritt. Dieser Immunkörper tritt mit dem vorliegenden Complex von Antiimmunkörpern nicht in Beziehung, muss also eine haptophore Gruppe haben, die in jenem keine Gegengruppe findet.

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Tabelle 6a.

Versuch mit 0,4 Antiimmunkörper		Controlversuch mit 0,4 normal. Ziegenserum	
Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung	Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung
0,051	complete Lösung	0,051	complete Lösung
0,042	fast complete Lösung	0,042	fast complete Lösung
0,029	mässige Lösung	0,029	mässige Lösung
0,02	Spur Lösung	0,02	sehr geringe Lösung
0,017	Spürchen Lösung	0,017	Spur Lösung
0,014	0	0,014	0

Die hier in Frage kommende Completirung durch Ziegenserum nimmt nun thatsächlich eine besondere Stellung ein, da die quantitativen Verhältnisse des Immunkörpers ganz andere sind, wie bei der Completirung durch Meerscheinchenserum. Man braucht nämlich, um bei Completirung mit Ziegenserum vollständige Lösung zu erzielen, in der Regel das zehn- bis dreissigfache derjenigen Menge Immunkörper, welche für die Completirung mit Meerschweinchenserum die lösende Dosis darstellt, wie folgende Beispiele zeigen (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7.

No.	Complet lösende Dosis des Immunkörpers bei Completirung durch Meerschweinchenserum (0,15)	Complet lösende Dosis des Immunkörpers bei Completirung durch Ziegenserum (0,5)	Verhältniss der beiden Dosen
1.	0,005	0,05	1 : 10
2.	0,0075	0,075	1 : 10
3.	0,0075	0,1	1 : 13
4.	0,0025	0,075	1 : 30

Dieses Verhalten beruht nicht etwa auf geringem Complementgehalt des Ziegenserums, wie leicht durch entsprechende

Versuche, besonders durch Erhöhung der Dosis des letzteren, festzustellen ist.

Dasselbe ist nur so zu erklären, dass von der Gesammtzahl der Immunkörper nur ein gewisser Antheil im Ziegenserum passende Complemente findet und dass dieser Antheil in wechselnden, stets aber geringeren Mengen, als der durch Meerschweinchenserum activirbare, vorhanden ist. Das weiter unten folgende Schema wird dieses Verhältniss am besten veranschaulichen.

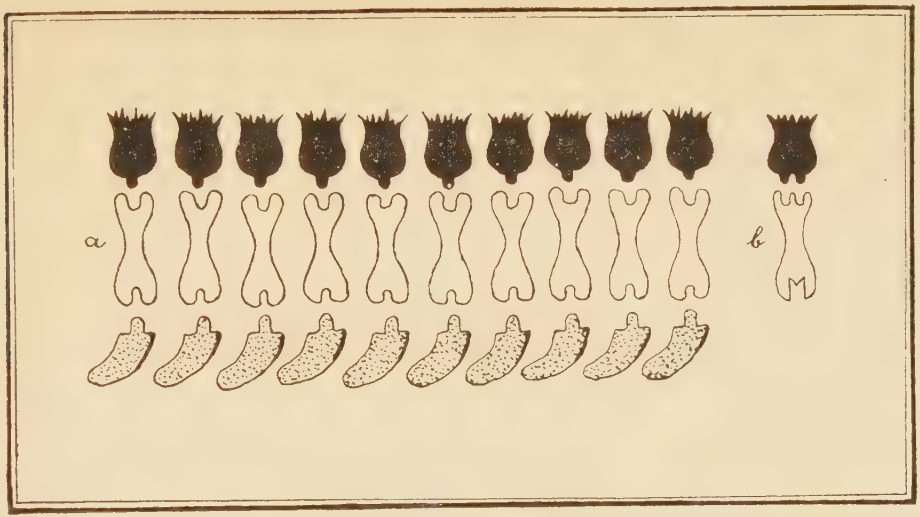
Diese Versuche haben wir nun durch eine Reihe weiterer Experimente ergänzt und an erster Stelle constatirt, dass unser Antiimmunkörper auch Ziegenblutkörperchen gegen den Immunkörper der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen schützte. Es ist dies ganz selbstverständlich, da wir ja schon gezeigt haben, dass diese Wirkung auf eine fremde Blutart auf einer Concordanz gewisser haptophorer Gruppen beruht. Ebenso schützt der Antiimmunkörper Ochsenblutkörperchen auch gegen die Wirkung eines Immunkörpers, der durch Behandlung von Kaninchen mit Ziegenblut erhalten ist.

Wenn wir die Consequenzen dieser Versuche ziehen, so gelangen wir zu folgenden Anschauungen: Auch der Antiimmunkörper, den wir durch Injection von Ziegen mit den vom Kaninchen stammenden Immunkörpern erhalten, ist keine einheitliche Substanz, sondern enthält eine ganze Reihe von Partial-Antikörpern. Wir haben in dem zur Immunisirung der Kaninchen dienenden Ochsenblut schon zwei Hauptfractionen von Receptoren unterschieden, denen in dem resultirenden Immunkörper wiederum zwei Hauptfractionen entsprechen. Jede dieser Fractionen enthält aller Wahrscheinlichkeit nach eine ganze Schaar von Partial-Immunkörpern, und wir müssen annehmen, dass dementsprechend auch diese Anti-Immunkörper eine complexe Zusammensetzung besitzen.

In dem folgenden Schema soll nicht ausgedrückt werden, dass die durch Meerschweinchenserum wirksam werdenden Immunkörper untereinander identisch sind, sondern jede Gruppe kann eine andere Art von Immunkörpern repräsentiren.

Die erwähnte grosse Differenz zwischen der Dosis des Immunkörpers, welche durch eine bestimmte Menge Antiimmunkörper vollständig neutralisirt wird, und derjenigen, welche bei Gegenwart des Antiimmunkörpers zur completen Lösung

Figur 2.



Schema zur Veranschaulichung der beiden im Immunserum der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen enthaltenen Immunkörpertypen. Jedes Immunkörpersymbol entspricht einer lösenden Dosis für das im Versuch verwendete Quantum Ochsenblut. Der Immunkörpertypus a ist in zehnfach grösserer Menge vorhanden, als der Immunkörper b. Die complementophilen Gruppen des Immunkörper a und b sind different, daher auch die Complemente. Das Antiimmunkörperserum besitzt nur gegenüber a ablenkende Antiimmunkörper.

führt, erklärt sich, wenn wir uns der oben geschilderten und durch das Schema dargestellten Vertheilung gewisser Partial-Immunkörpertypen erinnern.

Nehmen wir an, um ein möglichst übersichtliches Beispiel zu wählen, dass entsprechend dem obigen Schema im Immunserum des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens nur zwei verschiedene Immunkörpertypen vorhanden sind, und zwar in ungleichem Mengenverhältniss. Die Hauptmenge des Immunkörpers sei repräsentirt durch den Immunkörpertypus a, welcher durch ein bestimmtes, im eigenen (Kaninchen-) Serum vorhandenes Complement activirt wird, während der zweite, in viel geringerer Menge vorhandene Immunkörpertypus b durch ein anderes Complement ergänzt wird, das gleichfalls im Kaninchenserum, aber auch im Ziegenserum enthalten ist. Das Verhältniss von a zu b sei hier wie 10 : 1, d. h. eine Menge des Immunserums, die eine complet lösende Dosis von b enthält, enthalte zehn lösende Dosen von a. Man braucht also in diesem Fall, um mit Hülfe des Immunkörpers b complete Lösung zu erzielen (wie dies bei Reactivirung mit Ziegenserum, das nur Complemente für b enthält, der Fall ist), zehnmal soviel von dem Immunserum, als nöthig ist, um mit a complete Lösung hervorzubringen. Die Zusammensetzung dieses Immunserums wird dargestellt durch die Formel 10a + 1b.

Ein Antiimmunkörper besteht nun, wie sich aus den Versuchen ergiebt, nur gegen den Immunkörper vom Typus a. Versetzt man also eine Menge des Immunkörpers, die = 10a + 1b ist, d. h. die eine complet lösende Dosis des Immunkörpers b und zehn complet lösende Dosen des Immunkörpers a enthält, mit einem grossen Quantum des Antiimmunkörperserums, so wird nach stattgehabter Completirung immer Lösung eintreten, weil hier eine einfache lösende Dosis von b vorhanden ist, die vom Antiimmunkörper nicht beeinflusst wird, selbst wenn derselbe die zehn lösenden Dosen von a zu neutralisiren vermochte. Dagegen wird der zehnte Theil dieser Menge durch den Antiimmunkörper in seiner Wirkung vollkommen aufgehoben werden. Denn dieser enthält eine complet lösende Dosis des Immunkörpers a, die durch den Antiimmunkörper weggenommen wird und nur mehr $^1/_{10}$ der lösenden Dosis von b, die zwar von dem Antiimmunkörper nicht beeinflusst wird, an sich aber zu gering ist, um eine merkliche Lösung hervorzubringen. Erst wenn man grössere Mengen des Immunkörpers anwendet, in denen b wirk-

sam wird, tritt Lösung ein, die aber erst dann complet wird, wenn die Menge erreicht ist, die 10 a + 1 b enthält. Ist das Verhältniss 1 : 20, so ist hierzu natürlich eine Immunkörpermenge nöthig, die durch die Formel 20 a + 1 b ausgedrückt wird.

Diese Auseinandersetzung dürfte ausreichen, um die von uns geschilderten Eigenthümlichkeiten in der Wirkung des Antiimmunkörpers verständlich zu machen, dass zwischen der Immunkörperdosis, deren Wirkung durch das Antiimmunkörper-Serum vollkommen aufgehoben wird und derjenigen, welche complete Lösung herbeiführt, eine lange Reihe von Uebergängen sich einschaltet, in denen die Lösung ganz allmählich ansteigt.

In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse noch complicirter, da mit der Steigerung der Immunkörperdosis eine ganze Anzahl neuer Immunkörper, die gleichsam superponirt sind, in Wirkung treten, welche in dem Anti-Serum weniger oder gar keine entsprechenden Antiimmunkörper vorfinden.

Wir gelangen nun zu der weiteren wichtigen Frage, ob es gelingt, durch Anwendung des Antiimmunkörpers die Verschiedenheit der bei verschiedenen Thierarten durch Injection von Ochsenblut erzeugten Immunkörper nachzuweisen.

Wir haben zunächst Versuche mit dem Serum von Ziegen angestellt, die mit Ochsenblut vorbehandelt waren. Wie die nachfolgenden Versuchszahlen sehen lassen, übt unser durch Injection des vom Kaninchen stammenden Immunkörpers erzeugter Antiimmunkörper in diesem Fall keine Wirkung aus. Den untenstehenden wechselnden Mengen des Immunkörpers werden 0,4 ccm des Antiimmunkörpers zugefügt, dann 1,0 ccm 5 proc. Ochsenblut und zur Activirung 0,5 ccm normales actives Ziegenserum. Im Controlversuch tritt an Stelle des Antiimmunkörpers je 0.4 inactives, normales Ziegenserum. (Siehe Tab. 8.)

Eine wesentliche Verschiedenheit im Bestand an Einzelimmunkörpern hatte sich bei diesem Serum ja schon daraus ergeben, dass es im Gegensatz zu dem Serum der immunisirten Kaninchen kein allgemein auf Ziegenblutkörperchen wirkendes Haemolysin besitzen konnte, da ja ein solches als Autolysin im höchsten Grade deletär in die Erscheinung getreten wäre. In der That war ja, wie schon erwähnt, auch hier das Gesetz des „Horror autotoxicus“ zur Geltung gelangt und nur ein Isolysin

Tabelle 8.

Versuch mit Antimmunkörper		Controlversuch	
Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung	Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung
0,051	Complete Lösung.	0,051	Complete Lösung.
0,042	Fast ganz complet.	0,042	Fast ganz complet.
0,035	Stark.	0,035	Fast complet.
0,029	Mässige Lösung.	0,029	Mässige Lösung.
0,02	Spur.	0.02	Sehr wenig.
0,017	Fraglich, ob Lösung.	0,017	Spur Lösung.
0,014	0	0,014	0

entstanden, welches nur auf Ziegenblutkörperchen einzelner Individuen einwirkte und demnach auch nur einzelne individuelle Specialgruppen in seinen Immunkörpern besass. Auch gegen dieses Isolysin, das einen verhältnissmässig geringen Antheil unter den Immunkörpertypen der Ziege darstellte, erwies sich unser Antiimmunkörper als gänzlich unwirksam. Versuchsanordnung wie in den vorausgehenden Versuchen: Blut der Ziege No. III 5 pCt. 1,0. (Siehe Tabelle 9.)

Tabelle 9.

Versuch mit 0,4 Antiimmunkörper		Controlversuch mit 0,4 normalem inactivem Ziegenserum	
Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung	Menge des Immunkörpers	Lösende Wirkung
ccm		ccm	
1,5	Complet.	1,5	Complet.
1,0	Stark.	1,0	Stark.
0,88	Stark.	0,88	Stark.
0,61	Mässig.	0,61	Mässig.
0,51	Wenig.	0,51	Wenig.
0,42	Spürchen.	0,42	Spürchen.
0,35	0	0,35	0

Es sind also durch Behandlung einer Ziege mit Ochsenblutkörperchen Immunkörper gebildet worden, die in ihrer Hauptmenge von denjenigen verschieden

sind, welche wir bei der Immunisirung von Kaninchen mit Ochsen- und Ziegenblut erhalten haben.

Eine zweite Thierspecies, deren Immunkörper sich als different nachweisen lassen, ist die Gans. Auch die bei der Gans durch Injection von Ochsenblutkörperchen erzeugten Immunkörper werden durch unseren Antiimmunkörper nicht im Mindesten beeinflusst. Es dürften im Organismus der Gans völlig andere Receptorenapparate vorhanden sein, die das Eingreifen verschiedener haptophorer Gruppen der Blutkörperchen und so die Bildung ganz verschiedenartiger Immunkörper zur Folge haben.

Weitere Versuche erstreckten sich auf die Wirkung des Antiimmunkörpers gegen Immunkörper, die durch Behandlung von Ratten, Meerschweinchen und Hunden mit Ochsenblutkörperchen erhalten waren. Wir fanden, dass der Antiimmunkörper gegen alle drei Sera eine deutliche, aber geringere Schutzkraft ausübt, als gegen den Immunkörper des Kaninchens. Am geringsten war der Schutz gegenüber dem Serum der Ratte. Selbst gegen die Hälfte oder ein Drittel der tödtlichen Dosis war der Schutz noch kein absoluter.

Complete Lösung trat bei Anwesenheit von 0,3 Antiimmunkörper schon durch die doppelte sonst lösende Dosis des Immunkörpers ein. Es weist dies darauf hin, dass in diesem Serum die nicht neutralisirbaren Immunkörpertypen in relativ grosser Menge, auf jeden Fall in weit grösserer Menge als beim Kaninchen, vorhanden sind. Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Meerschweinchen, wo sich die complet lösenden Dosen wie 1 : 3 verhielten.

Am meisten nähert sich noch den beim Kaninchen gefundenen Verhältnissen das Serum des mit Ochsenblut behandelten Hundes, das erst beim sechsfachen der sonst lösenden Dosis bei Gegenwart des Antiimmunkörpers complete Lösung herbeiführte[1]).

Wir gelangen also zu dem Resultat, dass im Immunserum dieser drei Thierspecies gewisse Antheile in ihrer cytophilen

---

1) Es dürfte von Interesse sein, dass die von diesen drei Thierspecies (Meerschweinchen, Ratte und Hund) erzeugten Immunkörper sich gegenüber Ziegenblutkörperchen verschieden verhielten, insofern als die Immunkörper von Meerschweinchen und Ratte auf Ziegenblut einwirkten, nicht aber die vom Hund. Es spricht dies dafür, dass der Hund im Gegensatz zu Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte keine Receptoren für die den Blutkörperchen von Ochs und Ziege gemeinsamen Gruppen (β des Schemas Fig. 1) besitzt.

Gruppe mit gewissen Immunkörpern des Kaninchens identisch sind. Es greifen also in die Receptoren dieser Thiere bestimmte Gruppen der Ochsenblutkörperchen in gleicher Weise ein. Im Sinne dieser Feststellungen gewinnt nun die Thatsache, dass bei der Ziege der durch den Antiimmunkörper neutralisirbare Antheil vollständig fehlt, ein besonderes Interesse. Es liegt hier, wie schon erwähnt, ein Ausnahmefall vor, der mit der Unmöglichkeit der Autolysinbildung in Zusammenhang steht.

Wir kommen also zu dem Schluss, dass entsprechend unseren Voraussetzungen in der That bei der Behandlung verschiedener Thierspecies mit Ochsenblutkörperchen die in jedem Einzelfall entstehenden Immunkörper nicht einheitlicher Natur sind. Die bei Ziegen und Gänsen erzielten Immunkörper sind ganz erheblich, wenn nicht vollkommen, die bei Meerschweinchen, Ratte und Hund partiell von denen des Kaninchens verschieden.

Auf die Bedeutung dieses Umstandes haben wir bereits im Abschnitt I hingewiesen. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegen die Verhältnisse für die Bacterien ähnlich und es dürfte sich daher empfehlen, die Darstellung bactericider Sera nicht, wie es bis jetzt üblich ist, bei einer einzigen Thierspecies zu versuchen, sondern Präparate herzustellen, die durch Mischung der Immunsera von Thieren erhalten sind, welche in ihrem Receptorenapparat möglichst verschieden sind.

III. Ueber die Verschiedenheit der complementophilen Gruppen homologer Immunkörper.

Aus den vorhergehenden Abschnitten ist zu ersehen, dass wir für die Bekämpfung der Infectionskrankheiten die simultane Anwendung möglichst zahlreicher bactericider Immunkörper, welche in Bezug auf ihre cytophile Gruppe entsprechend der Vielheit der Gruppen der Bacterienzelle, verschieden sind, für geeignet halten. Es ist nun noch nothwendig, auch der Frage nach der Verschiedenheit solcher Immunkörper in Bezug auf ihre complementophile Gruppe näher zu treten. Die Behandlung dieses Gegenstandes kann vorläufig nur eine fragmentarische sein, da unsere Arbeitsmethoden in dieser Hinsicht noch zu unvollkommen sind und sichere Resultate nur in besonders günstigen Einzelfällen erzielt werden.

Wir beginnen unsere Betrachtungen zweckmässig wieder

mit dem Immunserum der mit Ochsenblut behandelten Kaninchen. Es ist bereits hervorgehoben, dass in diesem Fall zwei Fractionen von Immunkörpern vorhanden sind, von denen jede ihrerseits wieder als aus einer Reihe von Partialimmunkörpern zusammengesetzt anzusehen ist. Für die Zusammensetzung aus verschiedenen Einzelimmunkörpern sprechen weiterhin, um zu der speciell hier vorliegenden Frage zu gelangen, auch die Reactivirungsversuche, in denen eine Anzahl verschiedenartiger Sera die Complemente lieferte.

Wir haben schon früher erwähnt, dass bei Activirung unseres Immunkörpers durch Kaninchen- und Meerschweinchenserum die günstigsten Resultate erhalten werden. Ebenso ist die Activirung durch Ziegenserum mit ihren Eigenthümlichkeiten schon ausführlich behandelt worden.

Wir lassen hier noch ein Verzeichniss der verschiedenen Completirungen folgen, die mit wechselnden Mengen des Immunkörpers eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens und einer reichlichen Menge des betreffenden Complements angestellt sind. Die Mengen des Immunkörpers, die bei einer jeden Activirung zur completen Lösung nothwendig sind, sind in aufsteigenden Reihen angeordnet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10.

Activirendes Sarum	Menge des Immunkörpers, bei der complete Lösung eintritt
Meerschweinchenserum	0,0025
Kaninchenserum	0,005
Rattenserum	0,005
Gansserum	0,015
Hühnerserum	0,015
Ziegenserum	0,05
Taubenserum	keine Completirung
Pferdeserum[1])	keine Completirung

Es zeigt sich aus dieser Zusammenstellung, dass bei Completirung mit verschiedenen Sera die Menge des nothwendigen

1) Dieses Pferdeserum, das frisch gewonnen war, reactivirte ebensowenig den Immunkörper der mit Ochsenblut behandelten Ziege und Gans, Es war jedoch keineswegs complementfrei, da es Meerschweinchenblut noch in der Menge von 0,15 ccm fast complet löste. Für Kaninchenblut war es unwirksam.

Immunkörpers in hohem Grade wechselt. Besonders die extremen Fälle lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass es sich hier um besondere, differente Typen von Partialimmunkörpern handelt, die verschiedenen Complementen im Serum der einzelnen Thierspecies entsprechen. Dass die Complemente des Serums verschiedener Thierspecies nicht identisch sind, wird ja selbst von Bordet, der jeder Species nur ein einziges Complement zuerkennt, angenommen.

Dass diese Complemente durch eine haptophore Gruppe an die entsprechenden Immunkörper verankert werden, ist durch unsere Versuche an mit Immunkörper beladenen Blutkörperchen und den Nachweis der ablenkenden Anticomplemente so gut wie sichergestellt. Die Angriffsstelle der haptophoren Gruppe verlegen wir in den complementophilen Theil des Immunkörpers, den wir deshalb früher als Zwischenkörper, neuerdings als Amboceptor bezeichnet haben. Eine Anzahl von Specialforschern hat sich, wie aus den von ihnen gewählten Benennungen (P. Müller: Copula; London: Desmon; Metschnikoff: Cytase = Complement, Philocytase = Immunkörper) hervorgeht, diesen Anschauungen angeschlossen. Wir kommen daher consequenter Weise zu der Ansicht, dass in dem hier vorliegenden Immunkörpergemisch eine Reihe verschiedener complementophiler Gruppen in Action tritt. Ob diese Vielheit der complementophilen Gruppen genau der gleichen Vielheit verschiedener cytophiler Gruppen entspricht, ist bei dem jetzigen Stand der Hilfsmittel vorläufig nur in besonders günstigen Fällen zu entscheiden. Ein solcher lag z. B. vor bei dem Partialimmunkörper, der durch Ziegenserum reactivirt wird, da wir nachweisen konnten, dass dieser durch unseren Antimmunkörper nicht abgelenkt wird[1]). Die Schwierigkeit der vollständigen Analyse besteht vor allem darin, dass zahlreiche Möglichkeiten in Betracht gezogen werden müssen. Es ist möglich, dass Immunkörper von verschiedener cytophiler Gruppe die gleiche complementophile Gruppe haben,

1) Analoge Fälle haben wir schon in der 4. Mittheilung eingehend discutirt und experimentell behandelt, aber nur in Bezug auf die complementophilen Gruppen. Es lagen hier im Serum der mit Kaninchenblut behandelten Meerschweinchen zwei Immunkörper vor, von denen der eine sein Complement im Meerschweinchenserum, nicht aber im Kaninchenserum fand und deren Mengen sich wie 1 : 10 verhielten. In einem zweiten an derselben Stelle behandelten Fall konnten wir erhebliche zeitliche Schwankungen im Verhältniss zweier Immunkörper mit differenten complementophilen Gruppen nachweisen.

wie dass Immunkörper von der gleichen cytophilen Gruppe verschiedene complementophile Gruppen besitzen und es ist endlich noch möglich, dass ein Immunkörper neben einer bestimmten cytophilen Gruppe zwei, drei oder mehr complementophile Gruppen enthält (Triceptor, Quadriceptor).

Auf jeden Fall dürfen wir als Thatsache ansehen, dass in dem Immunkörpergemisch verschiedenartige complementophile Gruppen ins Spiel kommen. Wenn man annehmen würde, dass im Serum einer Thierspecies nur ein einziges Complement vorhanden ist, so wäre eine solche Vielheit der complementophilen Gruppen offenbar eine ganz und gar unnütze Einrichtung. Man kann sich kaum vorstellen, dass ein bestimmter Organismus in seinen Zellen (und die Immunkörper sind ja nur abgestossene Zellderivate) haptophore Gruppen ausbildet, die überhaupt im Leben nicht in Action treten, sondern nur dann zur Geltung kommen, wenn man dem Thier fremdartige Zellen injicirt hat. Viel einfacher und natürlicher erscheinen die Verhältnisse, wenn man entsprechend unserem Standpunkt annimmt, dass von vornherein die Complemente eines Thieres mannigfaltiger Art sind.

Mit dieser Annahme der Vielheit der Complemente stehen auch alle die verschiedenartigen Versuche im besten Einklang, die wir schon zu Beginn unserer Hämolysinstudien angestellt haben. Durch die Filtration von Ziegen- und Pferdeserum durch Pukall'sche Filter konnten wir zwei Complemente nachweisen, von denen das eine zu einem auf Kaninchenblut wirkenden Immunkörper gehörig, das Filter nur schwer passirte, das andere, auf einen Meerschweinchenblut-Immunkörper passend, in gewissen Fractionen isolirt durch das Filter ging. Wir konnten ferner nachweisen, dass aus dem Serum eines mit Hammelblut behandelten Ziegenbockes durch Erwärmen auf 56° alle Complemente schwinden, mit Ausnahme eines Complements, das auf den durch die Immunisirung erzeugten Immunkörper passte. Dasselbe thermostabile Complement konnten wir in grösserer oder geringerer Concentration auch im Serum normaler Ziegen und Kälber nachweisen. Es ist nicht überflüssig, hier nochmals auf diese Versuche hinzuweisen, da neuerdings Gengou (Annal. Inst. Pasteur. April 1901) trotz dieser Beweise für die Vielheit der Complemente noch daran festhält, dem Serum jeder Species nur ein einziges, einheitliches Complement, „das Alexin", zuzusprechen.

Es wäre naheliegend, aus den mannigfachen Variationen, die sich bei der Completirung verschiedener inactiver Sera durch normale Sera ergeben, auf die Vielheit der Complemente zu schliessen. Der häufigste Fall dieser Art, welcher wohl jedem, der auf diesem Gebiet ausgedehntere Erfahrungen hat, bekannt ist, besteht darin, dass zwei verschiedene Sera ein Immunserum gemeinsam completiren, während andere Immunsera nur von einem dieser Sera activirt werden können. Wir können jedoch eine solche Beweisführung von unserem Standpunkt aus nicht als stichhaltig ansehen, weil dieselbe auf der Voraussetzung beruht, dass für eine bestimmte Blutart in einem Serum nur ein einziger Zwischenkörper resp. Immunkörper vorhanden ist. Dass diese Voraussetzung aber keineswegs (auch nicht für Zwischenkörper normaler Sera), zutreffend ist, haben wir schon in der 4. Mittheilung an einem Beispiel zeigen können.

Für die Vielheit der Complemente der normalen Sera spricht ferner die Thatsache, dass man durch Injection eines normalen Serums, welches nach unseren Anschauungen Träger verschiedener Complemente ist, die als solche, zeitweilig aber auch in Form von Complementoiden vorhanden sein können, Antisera erzielt, die gegen die Complemente verschiedener anderer Sera wirksam sind. Wir haben durch Injection verschiedener Sera bei verschiedenen Thieren Anticomplemente erhalten, die nicht nur gegen das ursprünglich verwandte Ausgangsserum, sondern auch gegen gewisse Complemente des Kaninchen- und Meerschweinchenserum wirksam sind. Da man nach Bordet's Versuchen durch Injection von Kaninchen mit Meerschweinchenserum ein isolirtes Anticomplement gegen ein in dem betreffenden Fall wirksames Complement des Meerschweinchenserums erzielen kann, so ergiebt sich, dass in diesen, differente Anticomplemente auslösenden Sera mindestens schon zwei verschiedene Complemente in Betracht kommen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht, dass wir durch längere Behandlung einer Ziege mit Kaninchenserum ein Anticomplementserum erzielt haben, welches auch gegen Meerschweinchenserum wirksam ist. Die folgende Zusammenstellung lässt diese Beziehungen ersehen. Die Versuche beziehen sich alle auf die Completirung des durch Immunisirung von Kaninchen mit Ochsenblut erhaltenen Immunkörpers (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11.

Anti-complement von	Behandelt mit	Schutz gegen Kaninchen-complement	Schutz gegen Meer-schweinchen complement
Kaninchen . . .	Meerschweinchenserum	*	* * *
Ziege	Hunderum	* * *	* * *
Ziege	Pferdeserum.	* * *	* * *
Ziege	Kaninchenserum	* * *	* * *
Kaninchen . . .	Ziegenserum	* *	* *
Kaninchen . . .	Hammelserum	* * *	* * *

* * * = starker Schutz.
* * = ziemlich starker Schutz.
* = ganz geringer Schutz.

Unter der Voraussetzung der Vielheit der Complemente kommt man also zu der Anschauung, dass die verschiedenen complementophilen Gruppen des hier in Betracht kommenden Immunkörpers im Kaninchenserum durch ebensoviele Partialcomplemente ihre Ergänzung finden, wobei natürlich die Möglichkeit besteht, dass gewisse dieser Complemente nicht constant sind, sondern nur temporär im Blute auftauchen.

Wir dürfen vielleicht in Bezug auf diese Partialcomplemente noch ein Beispiel anführen.

Es handelt sich hier um eines der Kaninchen, welche wiederholt mit Injectionen von Ziegenserum behandelt waren. Wie wir das früher beschrieben haben, schwinden hierbei gewisse Complemente und werden durch entsprechende Auto-Anticomplemente ersetzt. Dieser Schwund zeigte sich darin, dass grosse Mengen dieses Kaninchenserums nicht im Stande waren, die einfache oder doppelte tödtliche Dosis des Immunkörpers eines mit Ochsenblut behandelten Kaninchens zu reactiviren. Als aber die 30fache Menge des Immunkörpers zur Anwendung kam, trat complete Lösung ein. Es war also in diesem Serum offenbar die Hauptmenge der gewöhnlichen Complemente verschwunden, aber ein Partialcomplement zurückgeblieben, das auf einen in relativ geringer Menge vorhandenen Partialimmunkörper wirkte

Es verhält sich also dieser Fall ganz analog dem oben geschilderten, bei dem wir nachgewiesen hatten, dass ein besonderer, in geringer Menge vorhandener Partialimmunkörper, der durch unseren Antiimmunkörper nicht abgelenkt wurde, im eigenen Serum ein Complement vorfindet, welches im Gegensatz zu den anderen Complementen auch im Ziegenserum vorhanden ist.

Durch diese Feststellungen, dass 1. jedes normale Serum eine Reihe von verschiedenen Complementen enthält, 2. bei verschiedenen Thieren zum Theil identische Partialcomplemente sich vorfinden, die entweder vollkommen oder wenigstens in ihrer haptophoren Gruppe gleich sind, 3. dass die bei einer Thierspecies erzielten Immunkörper eine Reihe verschiedener complementophiler Gruppen repräsentiren, verliert eine Untersuchung, ob die bei verschiedenen Thieren erzeugten Immunkörpergemische in ihrem complementophilen Theil identisch sind oder nicht, für die hier vorliegenden Fragen einigermaassen an Interesse.

Wir möchten deshalb hier nur noch den Resultaten, die wir bei Reactivirung des Immunkörpers des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens erhalten haben, die Ergebnisse eines gleichzeitig mit denselben Mengen der reactivirenden Sera angestellten Parallelversuchs mit dem Immunkörper einer mit Ochsenblut behandelten Gans gegenüberstellen. (Siehe Tabelle 12.)

Tabelle 12.

Reactivirende normale Sera	Mengen des Immunkörpers vom Kaninchen, die zur completen Lösung führen.	Mengen des Immunkörpers der Gans, die zur completen Lösung führen
Meerschweinchenserum	0,0025	0,025
Kaninchenserum . . .	0,005	0,05
Rattenserum	0,005	0,1
Gansserum	0,015	0,035
Hühnerserum	0,015	0,035
Ziegenserum	0,05	(keine Completirung)
Taubenserum	(keine Completirung)	0,035
Pferdeserum	(keine Completirung)	(keine Completirung)

Aus dieser Zusammenstellung kann man von Neuem ersehen, dass die unitarische Annahme, nach der in jedem Serum nur ein

einziges Complement vorhanden ist, jeder Wahrscheinlichkeit entbehrt, denn man müsste in diesem Fall wenigstens erwarten, dass die zoologische Zusammengehörigkeit gewisser Thiergruppen in ihrem Complement im höheren Maasse zum Ausdruck kommt, als es der Wirklichkeit entspricht. Wenn wir hier sehen, dass der beim Kaninchen erzeugte Immunkörper nicht vom Serum des Pferdes, wohl aber von dem der Gans reactivirt wird, so müssten wir nothwendigerweise zu der Vermuthung kommen, dass „das Complement" der Gans „dem Complement" des Kaninchens weit näher stehe, als das des Pferdes, andererseits müsste sich unter der Annahme der Einheitlichkeit wieder ein principieller Unterschied zwischen dem Complement der Gans und des Huhns und dem Complement der Taube ergeben, da erstere den Immunkörper reactiviren, letzterer aber nicht. Abgesehen von dieser aprioristischen Unwahrscheinlichkeit einer solchen Annahme sprechen die Reactivirungsversuche mit dem Immunkörper der Gans, der durch alle drei Vogelsera reactivirt wird, gegen eine solche Annahme.

Ganz einfach dagegen erklären sich die Verhältnisse vom plurimistischen Standpunkt aus, wenn wir annehmen, dass jedes Serum eine grosse Anzahl von Complementen enthält, von denen verschiedene Typen eine weite Verbreitung in vielen Thierklassen haben, sei es, dass sie vollkommen gleich, oder, worauf es in erster Linie ankommt, in ihrer haptophoren Gruppe identisch sind. Es kann sehr leicht sein, dass die drei Vogelsera im grössten Theil ihrer Einzelcomplemente übereinstimmen und dass daher alle drei Sera in gewissen Fällen, wie z. B. auf den Immunkörper der mit Ochsenblut behandelten Gans, in gleicher Weise reactivirend wirken. Es müssen sich aber deshalb diese drei Species nicht nothwendigerweise in allen ihren Complementen decken und es kann daher der Fall eintreten, dass ein gewisses Theilcomplement dem Serum der Taube fehlt, das bei den anderen vorhanden ist, wie es für den Immunkörper des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens (und auch der entsprechend behandelten Ziege) zutrifft.

Hervorheben möchten wir noch, dass die Thatsache, dass der Immunkörper des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens durch Taubenserum nicht reactivirt wird, wohl aber der der mit Ochsenblut immunisirten Gans, an und für sich gar nichts Ueberraschendes hat. Die Gewebsreceptoren, die im Vogelorganismus vorhanden sind und die die Matrix der betreffenden Amboceptoren

bilden, besitzen ja complementophile Gruppen, welche den im Vogelkörper vorhandenen und daselbst am meisten verbreiteten Complementen angepasst sind. Es ist daher nicht auffällig, dass der von der Gans erzeugte Immunkörper in verschiedenen Vogelsera Complemente vorfindet. Ebenso ist der umgekehrte Fall, dass Taubenserum den Immunkörper des mit Ochsenblut behandelten Kaninchens nicht activiren kann, leicht zu verstehen.

Ein genereller Schluss aber, dass die Vogelcomplemente in ihrer Gesammtheit von denen der Säugethiere verschieden sind, lässt sich hieraus nicht ziehen, wie die Reactivirung des vom Kaninchen stammenden Immunkörpers durch Gänse- und Hühnerserum zeigt.

Wir sehen auch aus diesen kurzen Auseinandersetzungen, dass den complementophilen Gruppen der Immunkörper im Allgemeinen nicht die grosse Bedeutung zukommt, die wir den cytophilen Gruppen derselben vindiciren müssen.

Für die möglichst beste therapeutische Ausnützung der Immunkörper ist die Berücksichtigung ihrer complementophilen Gruppe und die Beschaffung geeigneter Complemente sicher nicht zu vernachlässigen. In dieser Hinsicht hat zuerst Dönitz (Klinisches Jahrbuch 1899) darauf hingewiesen, dass es für die Therapie der Infectionskrankheiten von grosser Wichtigkeit ist, ausgiebige Complementquellen zu finden. Die Bedingungen, die hierfür maassgebend sind, hat Ehrlich in der Croonian Lecture[1]) vom 22. März 1900 genauer determinirt, wie aus folgendem zu ersehen ist:

„Dr. Neisser at the Steglitz Institute sought to find an explanation of Sobernheim's experiments. He was able to determine that anthrax serum failed in mice, even if great quantities of fresh sheep's serum (i. e., containing excess of "complement") were at the same time introduced. The failure in this case appears to be due, on the one hand, to the destruction, in the body of the mouse, of the "complement" present in the sheep's serum, and, on the other hand, to the fact that the "immune body" yielded by the sheep does not find in mouse serum an appropriate new "complement."

From this it appears, that in the therapeutic application of antibacterial sera to man, therapeutical success is only to be attained if we use either a bacteriolysine with a "complement"

1) Proceed of the Royal Society. Vol. 66.

which is stable in man ("homostabile complement"), or at least a bacteriolysine, the "immune body" of which finds in human serum an appropriate "complement". The latter condition will be the more readily fulfilled the nearer the species employed in the immunisation process is to man. Perhaps the non-success which as yet has attended the employment of typhoid and cholera serum will be converted into the contrary if the serum be derived from apes and not taken from species so distantly removed from man as the horse, goat, or dog. However this may be, the question of the provision of the appropriate "complement" will come more and more into the foreground, for it really represents the centre round which the practical advancement of bacterial immunity must turn."

Die Bedeutung der künstlichen Complementzuführung dürfte in Rücksicht darauf, dass eben jedes normale Serum eine grosse Zahl von Complementen enthält, von denen ein grösserer oder geringerer Theil auf die verschiedensten Immunkörper passt, es zunächst angezeigt erscheinen lassen, bei therapeutischen Bestrebungen in erster Linie dafür Sorge zu tragen, eine möglichst reichliche Bildung der eigenen Complemente anzuregen[1]). Die Production dieser Complemente ist sicherlich einer Steigerung durch künstliche Eingriffe fähig, wofür auch einige bereits in dieser Hinsicht vorliegende Erfahrungen sprechen. So hat Nolf durch Injection gewisser fremdartiger Sera, P. Müller durch Injection von Pepton eine Complementvermehrung bei Versuchsthieren erzielt, die vielleicht im Sinne von Metschnikoff und Buchner auf eine Hyperleucocytose zu beziehen ist. Bei den dem Organismus ursprünglich eigenthümlichen Complementen haben wir wenigstens die Sicherheit, dass sie gegenüber geeigneten complementophilen Gruppen in Aktion treten können, während solches bei Einführung fremder Complemente keineswegs der Fall zu sein braucht. Ob es sich hier um Zerstörung, um Complementoidbildung handelt oder ob eine Bindung im Organismus stattfindet, wie sie durch die leichte Bildung von Anticomplementen bewiesen ist

1) Anmerkung bei der Correktur. Wassermann selbst legt in seiner neuesten, uns eben zugehenden Publication (Zeitschrift für Hygiene, 37) ebenfalls grosses Gewicht auf die Vermehrung der eigenen Complemente. Besonders erfreulich war es uns, dass Wassermann in Bezug auf die Multiplicität der Complemente den von uns eingenommenen Standpunkt vollständig acceptirt hat.

und wofür auch Versuche v. Dungern's (Münch. med. Wochenschrift. 1900. No. 20) über die Bindung von Complementen durch gewisse Zellen in vitro sprechen, ist zunächst für diese Frage gleichgiltig. Die von Dönitz aufgeworfene Frage nach der Beschaffung wirklich reichlicher Complementquellen ist bis heute noch nicht gelöst. Ob die interessanten Untersuchungen von Wassermann[1]) über die Completirung von Typhusimmunkörper durch Ochsenserum zu practisch verwerthbaren Resultaten führen, ist noch abzuwarten. Der Complementgehalt des Serums der grösseren, für therapeutische Zwecke in Betracht kommenden Versuchsthiere ist gewöhnlich nicht bedeutend genug, dass eine Verwendung beim Menschen angängig erscheint. So bedurfte Wassermann bei einer Versuchsanordnung, bei welcher die eben erwähnte Verminderung der Complemente durch den Organismus ausgeschlossen war, da Bacterien, Immunkörper und Complement gemischt in die Bauchhöhle injicirt wurden, 4 ccm Ochsenserum, um einen Heilerfolg zu erzielen. Es ist dies eine Quantität, die an und für sich schon eine schwere Schädigung der Versuchsthiere hervorrief.

Bei dieser Sachlage dürfte auch bezüglich der Complementbeschaffung der von uns vorgeschlagene Weg der Anwendung gemischter Sera, welche möglichst viele verschiedenartige Immunkörper enthalten, der empfehlenswertheste sein, weil eben mit der Mannigfaltigkeit der Immunkörper auch eine Vermehrung der verschiedenen complementophilen Gruppen stattfindet und dadurch die Wahrscheinlichkeit wächst, dass die im Organismus selbst, speciell in dem des Menschen, vorhandenen normalen Complemente möglichst zahlreich in Action treten können.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 18.

Druck von L. Schumacher in Berlin.